

D6a



⑬ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Übersetzung der  
europäischen Patentschrift**

⑨⑦ **EP 0 830 864 B 1**

⑩ **DE 697 18 731 T 2**

⑤① Int. Cl. 7:  
**A 61 K 31/5513**  
A 61 K 31/137  
A 61 P 25/18

**DE 697 18 731 T 2**

- ⑦① Deutsches Aktenzeichen: 697 18 731.4
- ⑨⑥ Europäisches Aktenzeichen: 97 307 375.2
- ⑨⑤ Europäischer Anmeldetag: 22. 9. 1997
- ⑨⑦ Erstveröffentlichung durch das EPA: 25. 3. 1998
- ⑨⑦ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 29. 1. 2003
- ④⑦ Veröffentlichungstag im Patentblatt: 11. 9. 2003

③⑩ Unionspriorität:  
26884 P 23. 09. 1996 US

⑦③ Patentinhaber:  
Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind., US

⑦④ Vertreter:  
Spott & Weinmiller, 80336 München

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:  
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,  
NL, PT, SE

⑦② Erfinder:  
Bymaster, Franklin Porter, Brownsburg, Indiana  
46112, US; Perry, Kenneth Wayne, Indianapolis,  
Indiana 46227, US; Tollefson, Gary Dennis,  
Indianapolis, Indiana 46236, US

⑤④ Kombinationstherapie für die Behandlung von Psychosen

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**DE 697 18 731 T 2**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Olanzapin in Kombination mit Fluoxetin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung eines Patienten, der an einer Psychose, akuten Manie, milden Angstzuständen oder Depression leidet oder hierfür empfindlich ist.

Psychosen sind ernste mentale Erkrankungen, die durch einen defekten oder verlorenen Kontakt mit der Realität gekennzeichnet sind. Psychotische Patienten können auch als Teil ihrer Erkrankung an Halluzinationen und Wahnvorstellungen leiden. Psychosen üben eine enorme emotionale und ökonomische Belastung auf die Patienten, ihre Familien und die Gesellschaft als ganzes aus. Während die Mechanismen, die diesen diversen Krankheitszuständen zugrunde liegen wenig verstanden sind, bieten kürzlich gefundene Therapien jetzt eine neue Hoffnung für die Behandlung von psychotischen Patienten. Der Fortschritt bei der Behandlung von psychotischen Zuständen wurde durch die Einführung neuer, atypischer antipsychotischer Mittel erreicht. Während das Nebenwirkungsprofil dieser atypischen Antipsychotika viel besser ist als das herkömmlicher Mittel, ist die Gewichtszunahme eine Nebenwirkung, die bei Patienten beobachtet wurde, die mit den atypischen Antipsychotika behandelt wurden.

Diese neuen Mittel können, während sie das Versprechen der unermesslichen Lebensverbesserung von psychotischen Patienten halten, nicht zur Behandlung jedes psychotischen Patienten ausreichend sein. Da psychotische Zustände eine komplexe Ätiologie zu haben scheinen, könnten einige Schizophrenie, die im Verlauf ihrer Erkrankung depressive Episoden aufweisen oder deprimierte Individuen, die ebenfalls psychotische Episoden erleben, keine vollkommene Besserung mit nur einem atypischen antipsychotischen Mittel erreichen.

In diesem Dokument sind alle Temperaturen in Grad Celsius angegeben und alle Mengen, Mengenverhältnisse und Konzentrationen sind in Gewichtseinheiten ausgedrückt, falls nicht anderes angegeben ist.

### Die Verbindungen

Olanzapin, nämlich 2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, ist eine bekannte Verbindung und ist beschrieben in US 5 229 382 A als brauchbar zur Behandlung der Schizophrenie, Störungen mit schizophrener Form, akuten Manie, milden Angstzuständen und Psychose. Die US 5 229 382 A ist hiermit in ihrer Gesamtheit eingeführt.

Fluoxetin, N-Methyl-3-(p-trifluormethylphenoxy)-3-phenylpropylamin wird in der Hydrochloridsalzform und als racemisches Gemisch der zwei Enantiomere vermarktet. Die US 4 314 081 A ist eine frühe Referenz bezüglich der Verbindung. Robertson et al., J. Med. Chem. 31, 1412 (1988) beschreiben die Trennung der R und S Enantiomere von Fluoxetin und zeigen, daß ihre Aktivität als Serotoninwiederaufnahmehemmer ähnlich zueinander ist. In diesem Dokument wird das Wort "Fluoxetin" verwendet, um für jedes Säureadditionssalz oder die freie Base zu stehen und um entweder für das racemische Gemisch oder eines der R und S Enantiomere zu stehen.

Es ist besonders bevorzugt, daß Olanzapin im Olanzapinpolymorph der Form II mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver vorliegt, wie dies durch die folgenden Interplanarabstände dargestellt wird:

d	d (Fortsetzung)
10,2689	4,141
8,577	3,9873
7,4721	3,7206
7,125	3,5645
6,1459	3,5366
6,071	3,3828
5,4849	3,2516
5,2181	3,134
5,1251	3,0848
4,9874	3,0638
4,7665	3,0111
4,7158	2,8739
4,4787	2,8102
4,3307	2,7217
4,2294	2,6432
	2,6007

Ein typisches Beispiel eines Röntgenbeugungsmusters der Form II ist das folgende, worin  $d$  für den Interplanarabstand steht und  $I/I_1$  für die typischen relativen Intensitäten steht:

d	$I/I_1$	d (Fortsetzung)	$I/I_1$ (Fortsetzung)
10,2689	100,00	4,141	11,28
8,577	7,96	3,9873	9,01
7,4721	1,41	3,7206	14,04
7,125	6,50	3,5645	2,27
6,1459	3,12	3,5366	4,85
6,071	5,12	3,3828	3,47
5,4849	0,52	3,2516	1,25
5,2181	6,86	3,134	0,81
5,1251	2,47	3,0848	0,45
4,9874	7,41	3,0638	1,34
4,7665	4,03	3,0111	3,51
4,7158	6,80	2,8739	0,79
4,4787	14,72	2,8102	1,47
4,3307	1,48	2,7217	0,20
4,2294	23,19	2,6432	1,26
		2,6007	0,77

Das hierin dargestellte Röntgenbeugungsmuster wurde auf einem Siemens D5000 Pulverröntgendiffraktometer mit einer Kupfer  $K_{\alpha}$  Bestrahlungsquelle der Wellenlänge  $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$  erhalten.

Es ist ferner bevorzugt, daß das Olanzapinpolymorph der Form II als im wesentlichen reines Olanzapinpolymorph der Form II verabreicht wird.

Wie hierin verwendet, bezieht sich "im wesentlichen rein" auf die Form II mit weniger als etwa 5 % Form I, vorzugsweise weniger als etwa 2 % Form I und vor allem weniger als etwa 1 % Form I. Ferner enthält "im wesentlichen reine" Form II weniger als etwa 0,5 % Begleitsubstanzen, worin "Begleitsubstanzen" sich auf unerwünschte chemische Verunreinigungen oder restliches Lösemittel oder Wasser bezieht. Insbesondere sollte "im wesentlichen reine" Form II weniger als etwa 0,05 % an Acetonitrilgehalt, bevorzugter weniger als etwa 0,005 % Acetonitrilgehalt enthalten. Zusätzlich sollte das Polymorph der Erfindung weniger als 0,5 % an begleitendem Wasser enthalten.

Das durch das im Patent US 5 229 382 A beschriebene Verfahren erhältliche Polymorph wird als Form I bezeichnet und hat ein typisches Röntgenbeugungsmuster am Pulver, das im wesentlichen das folgende ist, wie es mit einem Siemens D5000 Pulverröntgendiffraktometer erhalten werden kann, worin d für den Interplanarabstand steht:

d	d (Fortsetzung)
9,9463	3,7489
8,5579	3,6983
8,2445	3,5817
6,8862	3,5064
6,3787	3,3392
6,2439	3,2806
5,5895	3,2138
5,3055	3,1118
4,9815	3,0507
4,8333	2,948
4,7255	2,8172
4,6286	2,7589
4,533	2,6597
4,4624	2,6336
4,2915	2,5956
4,2346	
4,0855	
3,8254	

Ein typisches Beispiel für ein Röntgenbeugungsmuster der Form I ist das folgende, worin d für den Interplanarabstand steht und  $I/I_1$  für die typischen relativen Intensitäten steht:

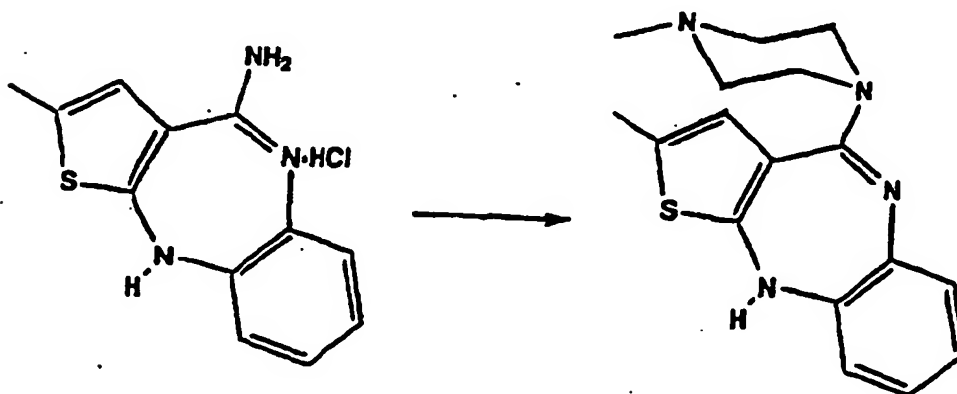
d	I/I <sub>1</sub>	d (Fortsetzung)	I/I <sub>1</sub> (Fortsetzung)
9,9463	100,00	3,7489	10,64
8,5579	15,18	3,6983	14,65
8,2445	1,96	3,5817	3,04
6,8862	14,73	3,5064	9,23
6,3787	4,25	3,3392	4,67
6,2439	5,21	3,2806	1,96
5,5895	1,10	3,2138	2,52
5,3055	0,95	3,1118	4,81
4,9815	6,14	3,0507	1,96
4,8333	68,37	2,948	2,40
4,7255	21,88	2,8172	2,89
4,6286	3,82	2,7589	2,27
4,533	17,83	2,6597	1,86
4,4624	5,02	2,6336	1,10
4,2915	9,19	2,5956	1,73
4,2346	18,88		
4,0855	17,29		
3,8254	6,49		

Die Röntgenbeugungsmuster am Pulver hierin wurden mit Kupfer K $\alpha$  der Wellenlänge  $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$  erhalten. Die in der Spalte mit "d" gekennzeichneten Interplanarabstände sind in Angström angegeben. Die typischen relativen Intensitäten befinden sich in der Spalte, die mit "I/I<sub>1</sub>" überschrieben ist.

Obwohl das Olanzapin der Form II bevorzugt ist, ist es verständlich, daß der hierin verwendete Ausdruck "Olanzapin" alle Solvatformen und polymorphen Formen umfaßt, falls nichts anders angegeben ist.

#### Präparation I

Olanzapin mit technischer Reinheit



Zwischenprodukt 1

In einen geeigneten Dreihalskolben wird folgendes gegeben:

Dimethylsulfoxid (analytisch):	6 Volumina
Zwischenprodukt 1:	75 g
N-Methylpiperazin (Reagenz):	6 Äquivalente

Das Zwischenprodukt 1 kann mittels Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann bekannt sind. Beispielsweise ist die Herstellung des Zwischenprodukts 1 im Patent US 5 229 382 A beschrieben.

Es wird eine Stickstoffspülung unter der Oberfläche eingeführt, um den während der Reaktion gebildeten Ammoniak zu entfernen. Die Reaktion wird auf 120°C erhitzt und während der Dauer der Reaktion auf dieser Temperatur gehalten. Die Reaktionen werden durch HPLC verfolgt, bis 5 % des Zwischenprodukts 1 nicht umgesetzt verbleiben. Nachdem die Reaktion vollständig ist, kann sich das Gemisch langsam auf 20°C abkühlen (innerhalb von 2 Stunden). Das Reaktionsgemisch wird dann in einen geeigneten Dreihalskolben und ein Wasserbad überführt. Zu dieser Lösung werden unter Rühren 10 Volumina Methanol mit Reagenzreinheit gegeben und die Reaktion wird für 30 Minuten bei 20°C gerührt. Drei Volumina Wasser werden langsam über etwa 30 Minuten zugegeben. Die Reaktionsaufschlammung wird auf 0 bis 5°C abgekühlt und für 30 Minuten gerührt. Das Produkt wird filtriert und der nasse Kuchen wird mit gekühltem Methanol gewaschen. Der nasse Kuchen wird im Vakuum bei 45°C über Nacht getrocknet. Das Produkt wird als technisches Olanzapin identifiziert.

Ausbeute: 76,7 %, Reinheit: 98,1 %.

#### Präparation 2

##### Olanzapinpolymorph der Form II

Eine 270 g Probe des 2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepins mit technischer Reinheit wird in wasserfreiem Ethylacetat (2,7 l) suspendiert. Das Gemisch wird auf 76°C erhitzt und wird für 30 Minuten auf 76°C gehalten. Das Gemisch kann sich auf 25°C abkühlen. Das entstehende Produkt wird mittels Vakuumfiltration isoliert. Das Produkt wird mittels Röntgenanalyse am Pulver als Form II identifiziert. Ausbeute: 197 g.

Das oben zur Herstellung der Form II beschriebene Verfahren liefert ein pharmazeutisch elegantes Produkt mit einer Reinheit von  $\geq 97$  %, Gesamtverunreinigungen  $< 0,5$  % und einer isolierten Ausbeute von  $> 73$  %.

Es ist für den Fachmann verständlich, daß die meisten oder alle in der vorliegenden Erfindung verwendeten Verbindungen zur Bildung von Salzen fähig sind und daß die Salzformen von Pharmazeutika häufig verwendet werden, da sie oft leichter kristallisiert und gereinigt werden, als die freien Basen. In allen Fällen ist die Verwendung der oben beschriebenen Pharmazeutika als Salze in der Beschreibung hierin umfaßt und oft bevorzugt und die pharmazeutisch annehmbaren Salze aller Verbindungen sind in deren Namen enthalten.

Viele der in der Erfindung verwendeten Verbindungen sind Amine und reagieren demnach mit vielen anorganischen und organischen Säuren unter Bildung von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen. Da einige der freien Amine der erfindungsgemäßen Verbindungen typischerweise bei Raumtemperatur Öle sind, ist es bevorzugt, die freien Amine zur leichteren Handhabung und Verabreichung in ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze umzuwandeln, da die letzteren routinemäßig bei Raumtemperatur fest sind. Säuren, die herkömmlich

zur Bildung von solchen Salzen verwendet werden, sind anorganische Säuren wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und dergleichen und organische Säuren wie p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Oxalsäure, p-Bromphenylsulfonsäure, Kohlensäure, Bernsteinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Essigsäure und dergleichen. Beispiele für solche pharmazeutisch annehmbaren Salze sind daher Sulfat, Pyrosulfat, Bisulfat, Sulfit, Bisulfit, Phosphat, Monohydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Metaphosphat, Pyrophosphat, Chlorid, Bromid, Iodid, Acetat, Propionat, Decanoat, Caprylat, Acrylat, Formiat, Isobutyrat, Caproat, Heptanoat, Propiolat, Oxalat, Malonat, Succinat, Suberat, Sebacat, Fumarat, Maleat, Butin-1,4-dioat, Hexin-1,6-dioat, Benzoat, Chlorbenzoat, Methylbenzoat, Dinitrobenzoat, Hydroxybenzoat, Methoxybenzoat, Phthalat, Sulfonat, Xylolsulfonat, Phenylacetat, Phenylpropionat, Phenylbutyrat, Citrat, Laktat,  $\beta$ -Hydroxybutyrat, Glycolat, Tartrat, Methansulfonat, Propansulfonat, Naphthalin-1-sulfonat, Naphthalin-2-sulfonat, Mandelat und dergleichen. Bevorzugte pharmazeutisch annehmbare Salze sind die, die mit Chlorwasserstoffsäure, Oxalsäure oder Fumarsäure gebildet werden.

### Verabreichung

Die Dosierungen der in der vorliegenden Erfindung verwendeten Arzneimittel müssen schließlich vom betrauten Arzt unter Kenntnis der Arzneimittel, der Eigenschaften der Arzneimittel in Kombination gemäß der Bestimmung in klinischen Tests und der Eigenschaften des Patienten, einschließlich zusätzlicher Erkrankungen, zu der, die der Arzt am Patienten behandelt, eingestellt werden. Allgemeine Richtlinien der Dosierungen und einiger bevorzugter Dosierungen können und werden hier bereitgestellt. Dosierungsrichtlinien werden zuerst für einige der Arzneimittel alleine angegeben, da man um eine Richtlinie für jede gewünschte Kombination zu schaffen, die Richtlinien für jede der Arzneimittelkomponenten auswählen würde.

Olanzapin: 0,25 bis 50 mg einmal pro Tag, vorzugsweise 1 bis 30 mg einmal pro Tag und am bevorzugtesten 1 bis 25 mg einmal pro Tag.

Fluoxetin: 1 bis 80 mg einmal pro Tag, vorzugsweise 10 bis 40 mg einmal pro Tag, vorzugsweise für Bulimie und obsessive Zwangserkrankung etwa 20 bis etwa 80 mg einmal pro Tag.

Die Zusatztherapie der vorliegenden Erfindung wird durch die Verabreichung von Olanzapin zusammen mit Fluoxetin auf jede Weise ausgeführt, die die wirksamen Mengen der Verbindungen zur selben Zeit im Körper bereitstellen. Alle betrachteten Verbindungen sind oral verfügbar und werden normalerweise oral verabreicht und somit ist die orale Verabreichung der Zusatzkombination bevorzugt. Sie können zusammen in einer einzelnen Dosierungsform oder getrennt verabreicht werden.

Jedoch ist die orale Verabreichung nicht der einzige Weg oder sogar der einzig bevorzugte Weg. Beispielsweise kann die transdermale Verabreichung für Patienten sehr erwünscht sein, die vergeßlich oder launenhaft bei der Einnahme oraler Arzneimittel sind. Eines der Arzneimittel kann auf einem Weg verabreicht werden, wie oral, und die anderen können in bestimmten Fällen auf transdermale, perkutanem, intravenösem, intramuskulärem, intranasalem oder intrarektalem Weg verabreicht werden. Der Verabreichungsweg kann auf jede Weise variiert werden, wobei er durch die physikalischen Eigenschaften der Arzneimittel und der Bequemlichkeit des Patienten und des Pflegepersonals beschränkt wird.

Die Zusatzkombination kann als einzelne pharmazeutische Zusammensetzung verabreicht werden und so sind pharmazeutische Zusammensetzungen, die alle Verbindungen enthalten, wichtige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung. Solche Zusammensetzungen können jede physikalische Form annehmen, die pharmazeu-

tisch annehmbar ist, aber oral verwendbare pharmazeutische Zusammensetzungen sind besonders bevorzugt. Solche pharmazeutischen Zusatzzusammensetzungen enthalten eine wirksame Menge jeder der Verbindungen, wobei die wirksame Menge mit der täglich zu verabreichenden Dosis der Verbindungen zusammenhängt. Jede Zusatzdosis-einheit kann die Tagesdosen aller Verbindungen enthalten oder einen Teil dieser Tagesdosen, wie ein Drittel der Dosen. Alternativ dazu kann jede Dosierungseinheit die gesamte Dosis einer der Verbindungen und einen Teil der Dosis der anderen Verbindungen enthalten. In einem solchen Fall würde der Patient täglich eine der Kombinationsdosierungseinheiten und ein oder mehrere Einheiten einnehmen, die nur die anderen Verbindungen enthalten. Die Menge jedes Arzneimittels, die in jeder Dosierungseinheit enthalten ist, hängt ab von der Art der Arzneimittel, die für die Therapie ausgewählt werden, und anderen Faktoren, wie der Indikation, für die die Zusatztherapie gegeben wird.

Die inerten Bestandteile und die Art der Formulierung der zusätzlichen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind herkömmlich bis auf das Vorkommen der erfindungsgemäßen Kombination. Die gewöhnlichen Verfahren zur Formulierung, die in der pharmazeutischen Technik verwendet werden, können hier verwendet werden. Es können alle gewöhnlichen Zusammensetzungstypen verwendet werden, einschließlich Tabletten, Kautabletten, Kapseln, Lösungen, parenterale Lösungen, intranasale Sprays oder Pulver, Pastillen, Zäpfchen, Transdermalpflaster und Suspensionen. Im allgemeinen enthalten die Zusammensetzungen insgesamt 0,5 % bis 50 % der Verbindungen in Abhängigkeit der gewünschten Dosen und dem Typ der zu verwendenden Zusammensetzung. Die Menge der Verbindungen wird jedoch am besten als die wirksame Menge definiert, die die Menge jeder Verbindung ist, welche einem behandlungsbedürftigen Patienten die erforderliche Dosis liefert. Die Aktivität der Zusatzkombinationen hängt nicht von der Art der Zusammensetzung ab, und so werden die Zusammensetzungen alleine nach Bequemlichkeit und Ökonomie ausgewählt und formuliert. Alle Kombinationen können in jeder gewünschten Form der Zusammensetzung formuliert werden. Eine Diskussion der unterschiedlichen Zusammensetzungen wird bereitgestellt, wonach einige typische Formulierungen folgen.

Kapseln werden durch Mischen der Verbindung mit einem geeigneten Verdünnungsmittel und Einfüllen der richtigen Menge des Gemisches in Kapseln hergestellt. Die gewöhnlichen Verdünnungsmittel umfassen inerte pulverisierte Substanzen, wie verschiedene Stärkearten, pulverisierte Cellulose, speziell kristalline und mikrokristalline Cellulose, Zucker, wie Fructose, Mannit und Saccharose, Getreidemehle und ähnliche eßbare Pulver.

Tabletten werden durch direktes Verpressen, Naßgranulierung oder Trockengranulierung hergestellt. Ihre Formulierungen umfassen gewöhnlich Verdünnungsmittel, Bindemittel, Gleitmittel und Zerfallshilfsmittel, wie auch die Verbindung. Typische Verdünnungsmittel sind unter anderem Stärkearten, Lactose, Mannit, Kaolin, Calciumphosphat oder -sulfat, anorganische Salze, wie Natriumchlorid, und pulverisierter Zucker. Pulverisierte Cellulosederivate sind auch brauchbar. Typische Tablettenbindemittel sind Substanzen, wie Stärke, Gelatine und Zucker, wie Lactose, Fructose, Glucose und dergleichen. Natürliche und synthetische Gummis sind auch verwendbar, einschließlich Akaziengummi, Alginate, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und dergleichen. Polyethylenglycol, Ethylcellulose und Wachse können auch als Bindemittel dienen.

Ein Gleitmittel ist in einer Tablettenformulierung erforderlich, um die Tablette und die Körner vor dem Festkleben in der Speiseröhre zu bewahren. Das Gleitmittel wird aus schmierigen Feststoffen ausgewählt, wie Talkum, Magnesium- und Calciumstearat, Stearinsäure und hydrierten Pflanzenölen.

Tablettenzerfallshilfsstoffe sind Substanzen, die quellen, wenn sie naß werden, um die Tablette aufzubrechen und den Wirkstoff freizusetzen. Sie umfassen Stärkearten, Tonerden, Cellulosen, Algine und Gummis. Insbe-



sondere können Mais- und Kartoffelstärken, Methylcellulose, Agar, Bentonit, Holzcellulose, pulverisierter natürlicher Schwamm, Kationenaustauscherharze, Alginsäure, Guargummi, Citruspulpe und Carboxymethylcellulose beispielsweise verwendet werden, wie auch Natriumlaurylsulfat.

Enterische Formulierungen werden oft verwendet, um einen Wirkstoff vor den starken Säuren des Magens zu schützen. Solche Formulierungen werden durch Überziehen einer festen Dosierungsform mit einem Polymerfilm erzeugt, der in sauren Umgebungen unlöslich und in basischen Umgebungen löslich ist. Beispielsgemäße Filme sind Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat.

Tabletten werden oft mit Zucker als Geschmack überzogen. Die Verbindungen können auch als Kautabletten formuliert werden, wobei man große Mengen an angenehm schmeckenden Substanzen, wie Mannit, in der Formulierung verwendet, wie es derzeit gut etablierte Praxis ist. Sofort auflösende tablettenähnliche Formulierungen werden jetzt auch häufig verwendet, um sicherzustellen, daß der Patient die Dosierungsform konsumiert und um die Schwierigkeit beim Schlucken fester Objekte zu vermeiden, die manche Patienten belästigt.

Wenn es gewünscht ist, die Kombinationen als Zäpfchen zu verabreichen, können die gewöhnlichen Grundlagen verwendet werden. Cacaobutter ist eine übliche Zäpfchengrundlage, die durch die Zugabe von Wachsen modifiziert werden kann, um deren Schmelzpunkt leicht anzuheben. Wassermischbare Zäpfchengrundlagen, die insbesondere Polyethylenglycole mit verschiedenen Molekulargewichten umfassen, werden ebenfalls häufig verwendet.

Transdermalpflaster wurden kürzlich populär. Typischerweise weisen sie eine harzartige Zusammensetzung auf, worin die Arzneimittel sich lösen oder teilweise lösen, die mit der Haut durch einen Film in Kontakt gehalten wird, der die Zusammensetzung schützt. Es tauchten in diesem Feld kürzlich viele Patente auf. Andere kompliziertere Pflasterzusammensetzungen werden auch verwendet, insbesondere die mit einer mit Poren gelochten Membran, durch die die Arzneimittel durch osmotische Wirkung gepumpt werden.

Die folgenden typischen Formulierungen werden für das Interesse und die Information des Pharmazeuten bereitgestellt.

#### Formulierung 1

Es werden Hartgelatinekapseln mittels der folgenden Bestandteile hergestellt:

	Menge (mg/Kapsel)
Olanzapin	25
Razemisches Fluoxetinhydrochlorid	20
Stärke, getrocknet	150
Magnesiumstearat	10
Gesamt	210 mg

Formulierung 2

Es wird eine Tablette mittels der folgenden Bestandteile hergestellt:

	Menge (mg/Kapsel)
Olanzapin	10
razemisches Fluoxetinhydrochlorid	10
Mikrokristalline Cellulose	275
Pyrogen hergestelltes Siliciumdioxid	10
Stearinsäure	5
Gesamt	310 mg

Die Komponenten werden gemischt und zu Tabletten gepreßt, die jeweils 465 mg wiegen.

Nutzen der Erfindung

Die vorliegende Erfindung liefert den Vorteil der Behandlung von psychotischen Zuständen und milden Angstzuständen mit den atypischen Antipsychotika ohne der gleichzeitigen Gewichtszunahme, die typischerweise mit einer solchen Behandlung beobachtet wird, wobei sie einen deutlichen und unerwarteten Nutzen für den Patienten bringt. Die vorliegende Erfindung liefert darüberhinaus eine Potenzierung der Zunahme der Norepinephrinkonzentration, die als Effekt der Verabreichung von Olanzapin und Verabreichung von Fluoxetin beobachtet wird.

Die vorliegende Erfindung ist besonders für die Behandlung von bipolaren Störungen, Manie (gemischter Zustand), schizoaffektiven Störungen, die durch das Vorkommen einer depressiven Episode während einer Erkrankungsperiode gekennzeichnet sind und der Depression mit psychotischen Merkmalen geeignet. Solche Störungen sind oft gegenüber einer Behandlung mit einem Antipsychotikum alleine resistent.

Die vorliegende Erfindung ist auch für die Behandlung des postmenopausalen Syndroms (PMS) und der Anorexia nervosa brauchbar. Darüberhinaus ist die vorliegende Erfindung zur Behandlung der Aggression / Gewalt brauchbar, die mit bestimmten Störungen assoziiert ist. Diese Störungen umfassen Manie, Schizophrenie, schizoaffektive Störungen, Substanzmißbrauch, Kopfverletzung und mentale Retardierung.

Psychotische Zustände, die durch das vorliegende Verfahren der Zusatztherapie behandelt werden können, umfassen Schizophrenie, Erkrankungen mit schizophrener Form, akute Manie, schizoaffektive Störungen und Depression mit psychotischen Merkmalen. Die Namen, die diesen Zuständen gegeben werden stellen mehrfache Erkrankungszustände dar. Die folgende Liste erläutert eine Anzahl dieser Krankheitszustände, von denen viele klassifiziert sind im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Ausgabe, veröffentlicht von der American Psychiatric Association (DSM). Die DSM Codenummern für diese Krankheitszustände werden, falls sie verfügbar sind, im folgenden für die Bequemlichkeit des Lesers aufgeführt.

Schizophrenie vom paranoiden Typ 295.30

Schizophrenie vom unorganisierten Typ 295.10

Schizophrenie vom katatonischen Typ 295.20

Schizophrenie vom undifferenzierten Typ 295.90

Schizophrenie vom Residualtyp 295.60

Schizophrenartige Störung 295.40

Schizoaffektive Störung 295.70

Schizoaffective Störung vom depressiven Typ

Vorwiegend depressive Störung mit psychotischen Merkmalen 296.24, 296.34

Psychosen sind oft mit anderen Erkrankungen und Zuständen assoziiert oder durch solche anderen Zustände verursacht. Beispielsweise sind sie assoziiert mit neurologischen Zuständen, endokrinen Zuständen, metabolischen Zuständen, Flüssigkeits- oder Elektrolytungleichgewichten, Erkrankungen der Leber oder der Niere und autoimmunen Störungen mit einer Beteiligung des zentralen Nervensystems. Psychosen können auch mit der Verwendung oder dem Mißbrauch bestimmter Substanzen assoziiert sein. Diese Substanzen umfassen Kokain, Methyphenidat, Dexmethason, Amphetamin und verwandte Substanzen, Cannabis, Halluzinogene, Inhalationsmittel, Opioide, Phencyclidin, Sedativa, Hypnotika und Anxiolytika. Psychotische Störungen können auch zusammen mit dem Entzug bestimmter Substanzen auftreten. Diese Substanzen sind unter anderem Sedativa, Hypnotika und Anxiolytika. Die Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind zur Behandlung von psychotischen Zuständen brauchbar, die mit einem dieser Zustände assoziiert sind.

#### Mikrodialysetest von Monoaminen

Sprague-Dawley-Ratten (Harlan oder Charles River), die 270-300 g wiegen, werden operativ Mikrodialysetsonden unter Chloralhydrat / Pentobarbitalbetäubung implantiert (170 und 36 mg/kg i.p. in 30 % Propylenglycol, 14 % Ethanol) (Perry und Fuller, Effect of fluoxetine on serotonin and dopamine concentration in rat hypothalamus after administration of fluoxetine plus L-5-hydroxytryptophan, Life Sci., 50, 1683-90 (1992)). Ein stereotaxisches David Kopf Gerät wird verwendet, um die Sonde unilateral in den Hypothalamus mit den Koordinaten rostral -1,5 mm, lateral -1,3 mm und ventral -9,0 mm (Paxinos und Watson, 1986) zu implantieren. Nach einer 48 Stunden dauernden Erholungsperiode werden die Ratten in eine große Plastikschißel mit einem montierten Flüssigschwenksystem (CMA /120 System für frei bewegende Tiere, Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN) gegeben. Filtrierte künstliche Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) (150 mM NaCl, 3,0 mM KCl, 1,7 mM CaCl<sub>2</sub> und 0,9 mM MgCl<sub>2</sub>) wird durch die Sonde mit einer Rate von 1,0 ml/min perfundiert. Die Auslaßdialysatleitung wird an ein Tenport HPLC Ventil mit einer 20 µl Probenschleife montiert. Am Ende jeder 30 Minuten dauernden Sammlungsperiode wird das in der Probenschleife gesammelte Dialysat in eine analytische Säule eingespritzt (Spherisorb 3 µ ODS2, 2 x 150 mm, Keystone Scientific).

Das Verfahren zur Messung von Monoaminen ist das, welches von Perry und Fuller (1992) beschrieben wurde. Kurz gesagt wird das in der 20 µl Probenschleife gesammelte Dialysat auf 5-HT, NE und DA getestet. Die 20 µl Injektion geht mit einer mobilen Phase auf die Säule, die NE, DA und 5-HT trennt: 75 mM Kaliumacetat, 0,5 mM Ethylendiamintetraessigsäure, 1,4 mM Natriumoctansulfonsäure und 8 % Methanol, pH 4,9. Die mobile Phase für die Aminsäule wird mit einer Pumpe mit programmierbarem Fluß mit einer Anfangsflußrate von 0,2 ml/min ansteigend auf 0,3 ml/min bei 5 Minuten und dann wieder verringert auf 0,2 ml/min bei 26 Minuten mit einer Gesamtlaufzeit von 30 Minuten geliefert. Die Flußprogrammierung wird verwendet, um das 5-HT innerhalb eines Zeitraums von 25 Minuten zu eluieren. Der elektrochemische Detektor (EG&G, Modell 400) für die Aminsäule wird auf ein Potential von 400 mV und eine Empfindlichkeit von 0,2 nA/V eingestellt. Die Ausgangsmengen werden mindestens 90 Minuten vor der Arzneimittelverabreichung gemessen. Die Arzneimittel werden in filtriertem entionisiertem Wasser hergestellt und mit den in den im folgenden Ergebnissen angegebenen Dosen verabreicht (Volumen 0,25-0,3 ml).

1  
Patentansprüche

1. Verwendung von Olanzapin in Kombination mit Fluoxetin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung eines Patienten, der an Psychose, akuter Manie, leichten Angstzuständen, bipolaren Störungen oder Depression in Kombination mit psychotischen Episoden leidet oder hierfür empfindlich ist.
2. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Olanzapinkomponente Olanzapin der Form II ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, worin der Patient an Schizophrenie leidet.
4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, worin der Patient an einer schizoaffectiven Störung leidet.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Patient an der Schizophrenie vom paranoiden Typ 295.30 leidet.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Patient an einer Schizophrenie vom unorganisierten Typ 295.10 leidet.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Patient an einer Schizophrenie vom katatonischen Typ 295.20 leidet.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Patient an einer Schizophrenie vom undifferenzierten Typ 295.90 leidet.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Patient an einer Schizophrenie vom Residualtyp 295.60 leidet.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Patient an einer schizophrenieartigen Störung 295.40 leidet.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Patient an einer schizoaffectiven Störung 295.70 leidet.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Patient an einer schizoaffectiven Störung des depressiven Typs leidet.
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Patient an einer vorwiegend depressiven Störung mit psychotischen Merkmalen 296.24, 296.34 leidet.

14. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, worin der Patient an einer Manie (gemischter Zustand) oder einer bipolaren Störung leidet, die gegenüber einer alleinigen Behandlung mit einem Antipsychotikum resistent ist.
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Patient an einer schizoaffectiven Störung leidet, die durch das Auftreten einer depressiven Episode während der Krankheitsperiode charakterisiert ist oder einer schizoaffectiven Störung, die durch das Auftreten der depressiven Episode während der Krankheitsperiode charakterisiert ist, die gegenüber einer alleinigen Behandlung mit einem Antipsychotikum resistent ist.
16. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, worin der Patient an einem prämenstruellen Syndrom (PMS) oder an Anorexia nervosa leidet.
17. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, worin der Patient an einer Behandlung der Aggression / Gewalt leidet, die mit einer Störung assoziiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Manie, Schizophrenie, schizoaffectiven Störungen, Substanzmißbrauch, Kopfverletzung und mentaler Retardierung.
18. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, worin der Patient an einer Psychose leidet, die assoziiert ist mit neurologischen Zuständen, endokrinen Zuständen, metabolischen Zuständen, Flüssigkeits- oder Elektrolytungleichgewichten, Leber- oder Nierenerkrankungen oder einer autoimmunen Störung mit einer Beteiligung des zentralen Nervensystems.
19. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, worin der Patient an einer Psychose leidet, die mit dem Gebrauch oder Mißbrauch an Substanzen assoziiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Kokain, Methylphenidat, Dexamethason, Amphetamin und verwandten Substanzen, Cannabis, Halluzinogenen, Inhalationsmittel, Opioiden, Phencyclidin, Sedativa, Hypnotika und Anxiolytika.
20. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, worin der Patient an psychotischen Störungen zusammen mit dem Entzug der Substanzgruppe, die besteht aus Sedativa, Hypnotika und Anxiolytika leidet.
21. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, worin Fluoxetin in der Hydrochloridsalzform vorliegt.
22. Pharmazeutische Zusammensetzung, die umfaßt eine erste Komponente, die Olanzapin ist, und eine zweite Komponente, die Fluoxetinhydrochlorid ist.
23. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 22, die 1 bis 25 mg Olanzapin und 1 bis 80 mg Fluoxetinhydrochlorid enthält.
24. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 23, die 10 bis 40 mg Fluoxetinhydrochlorid enthält.
25. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 23, die 20 bis 80 mg Fluoxetinhydrochlorid enthält.